

# 閉環メタセシス反応を利用した天然物合成研究

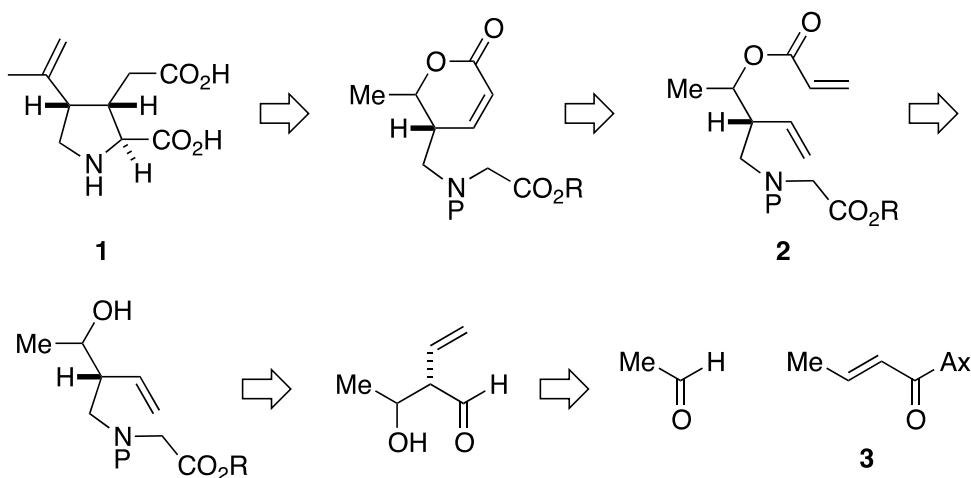
名古屋大学大学院創薬科学研究科 福山 透

## 1. はじめに

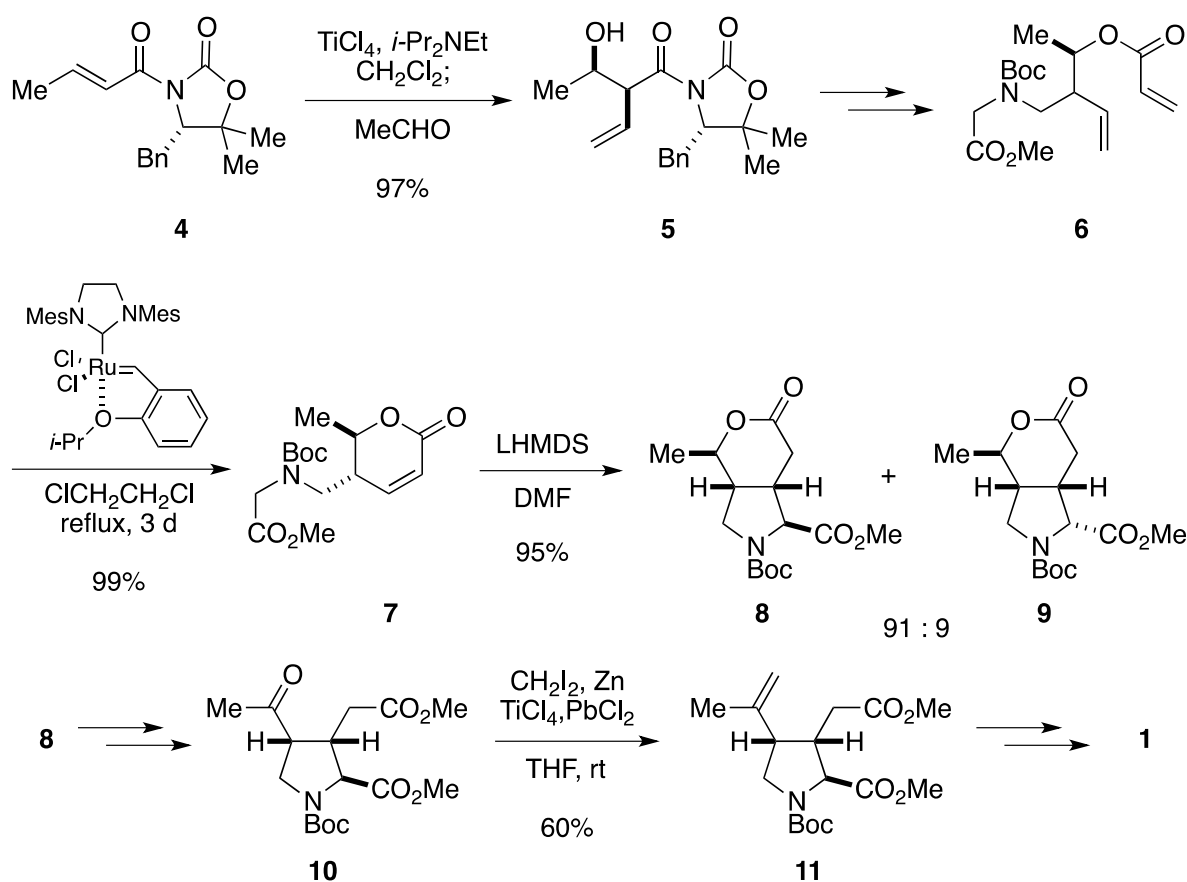
先日、某製薬会社で講演する機会があり、今回のように閉環メタセシス (RCM) 反応を利用した天然物の全合成研究について話をした。講演後、私の研究室出身の社員たちから、「僕たちがグループミーティングのプロポーザルで RCM 反応を使ったら、先生に『邪道だ!』って怒られたので、皆 RCM 反応は使ってはいけないのだと思っていた。」と、耳の痛い昔話を聞かされた。「人間は変わる (変節する) ものだよ」なーんて言って、ケロッとしていたが、新反応は時として天然物の全合成計画を一変させることがある。パラジウム等の遷移金属触媒が天然物合成に頻繁に使われるようになってから 40 年ほどしか経過していないが、骨格形成や周辺の炭素-炭素結合形成に絶大なる威力を発揮しているのは周知の事実である。オレフィンメタセシス反応は新参者ではあるが、特に骨格形成において、従来では考えられなかった可能性を提示している。一方、へそ曲がりの私は Grubbs の閉環メタセシス反応の重要性は十分理解しつつも、直ちにそれを全合成に取り入れることに関しては「流行を追うのは嫌だ (I hate to get on the bandwagon.)」とか、「5員環、6員環を作るのにわざわざ RCM を使うこともなかろう」とか、「わざわざ RCM を使うために Wittig 反応を使ってカルボニル化合物からオレフィンを作るのも嫌だね」という理由だけで静観を決めつけていた。「まあ、急ぐことはないよ」というくらいの心境とも言える。

## 2. カイニン酸の全合成

ところが、カイニン酸 (1) の不斉全合成研究を行っていたとき、以下のような逆合成解析をした。容易に得られるクロトン酸誘導体 (3) を用いれば、アルドール反応で二重結合が移動して RCM 反応の前駆体 (2) が容易に得られるという誘惑に駆られた。



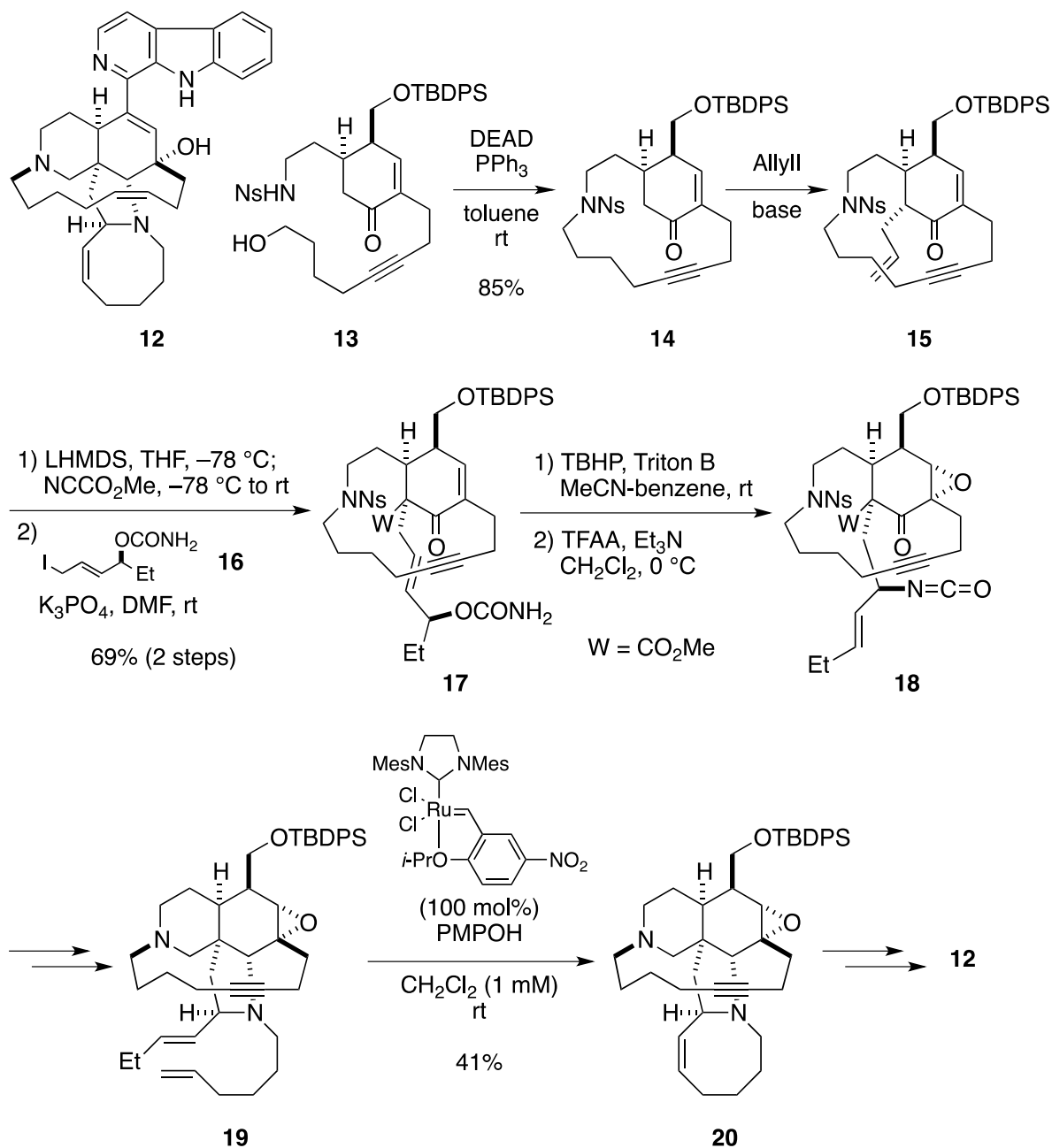
市販のクロトン酸の二重結合を利用することが出来るので、RCM 反応をお膳立てするためにわざわざ二重結合を作るわけではない、と合理化して禁断?の果実に手を出すことにした。全合成の概要を以下に示すが、(6) から (7) への RCM 反応の威力を目の当たりにしてみると、これは有機合成化学者にとって避けることが出来ない反応であると感じた<sup>1)</sup>。残念ながら、このルートは (7) から (8) への分子内 Michael 付加反応は上々の結果を与えたものの、メチルケトン (10) がトランス体に異性化しやすく、高井反応のみがイソプロペニル基に変換可能であった。しかし、この変換反応のスケールアップが極めて困難であったので、実用的カイニン酸合成には適してないと結論づけた。その後、比較的安価な(+)-カルボンを出発物として、世界で必要とされるカイニン酸を十分に供給できる合成ルートを確立することができた<sup>2)</sup>。



### 3. マンザミンA全合成への適用

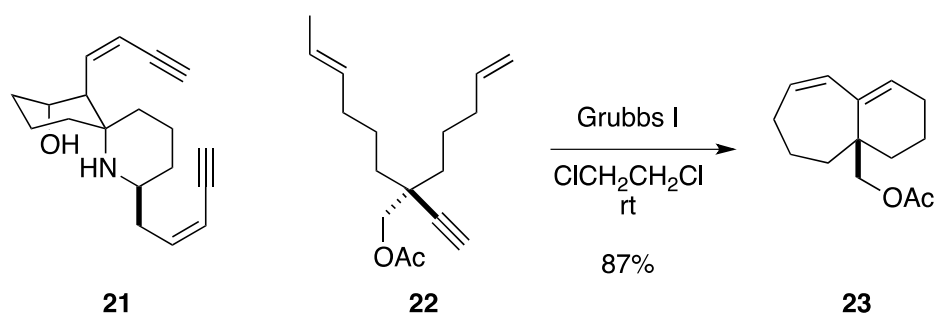
Steve Martin はマンザミンA (12) の15員環シスオレフィンの構築に RCM 反応を用いたが、私たちはノシル化学を使う予定であったので、当初 RCM 反応を念頭には置いていなかった。うまく15員環 (14) は形成できたものの、ケトンの反応性が極めて低く、アリル化それもヨウ化アリルを使わないとアルキル化が困難であることが判明した (14  $\rightarrow$  15)。8員環を持つ化合物をアルドールもしくはアルキル化によってケトンに導入することは断念せざるを得ず、使える官能基がヨウ化アリルだけでは進退が窮まったのだが、

ここで光学活性なヨウ化アリル (**16**) を用いればキラリティー移動反応と RCM 反応と組み合わせて 8 員環構築が可能になると気がついた。この場合の RCM 反応は、生き残るためにはそれしかない、というほどに貴重な反応であった<sup>3)</sup>。

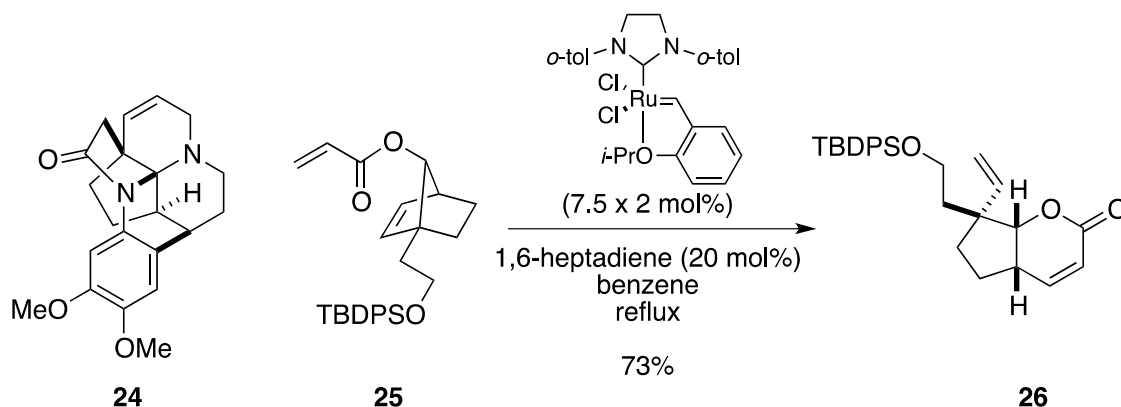


#### 4. ヒストリオニコトキシンとイソスキゾガミンの場合

ヒストリオニコトキシン (**21**) への適用例は時間の都合上、つまみ食い程度にしかお話しできないが、光学活性な中間体 (**22**) からまずまずの光学収率で 2 環性化合物 (**23**) を得ることが出来た<sup>4)</sup>。RCM 反応の反応性がオレフィンの置換パターンに依存することを利用した例である。



イソスキゾガミン (24) の全合成では RCM 反応を 2 回使っているが、最も注目すべき RCM 反応は残念ながら (いや、これはお前も年なんだから「喜ぶべき事に」とすべきだ、という声が聞こえてきそうであるが) 私のアイデアではなく、横島聡准教授のアイデアであり、確かになかなか面白いことを考えるものだ、と、私も感心したのが本当のところである<sup>5)</sup>。



## 5. おわりに

只今東大から名大に引っ越すためにオフィスを片付けている真っ最中で、オーガナイザーの佐々木茂貴先生には申し訳ないのだが、とても講演要旨を書く時間が無いというのが本音である。と言いながらも、最低限の 4 ページを何とか締め切りまでには書き上げたが、講演では真面目にお話ししようと思っているのでお許し願いたい。取捨選択というのが片付けの時には一番問題になるが、反応も事ほど左様で、使える反応、使えない反応をきちんと見極めるのは大事である。メタセシス反応は有機合成の基幹反応として未永く使われていくことは疑いないと確信するこの頃である。

## <参考文献>

1. H. Sakaguchi, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **9**, 1635-1638 (2007).
2. S. Takita, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **13**, 2068-2070 (2011).
3. T. Toma, Y. Kita, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 10233-10235 (2010).
4. N. Adachi, S. Kamei, Yokoshima, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **13**, 4446-4449 (2011).
5. Y. Miura, N. Hayashi, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 11995-11997 (2012).